

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26861026

研究課題名(和文) LETの異なる炭素イオン線と抗癌剤併用時の増感効果の解明

研究課題名(英文) Synergistic effect carbon-ion irradiation and chemotherapy

研究代表者

若月 優 (Wakatsuki, Masaru)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：40399449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は炭素イオン線照射と化学療法の同時併用時の増感効果の有無を明らかにすることが目的である。

臨床試験として行われた症例の解析から炭素イオン線照射は化学療法併用により炭素イオン線単独と比較して腫瘍の縮小が大きいことが示された。また子宮頸癌腫瘍細胞株を用いた研究では低LET炭素イオン線照射ではシスプラチン併用群と非併用群で生存率に有意差を認めしたが、高LET炭素イオン線照射では有意差が認められなかった。

これらの結果から低LETの炭素イオン線照射とシスプラチンの同時併用は増感効果の存在が示唆され、高LETの炭素イオン線とシスプラチンの同時併用は増感効果が存在しない可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To evaluate the synergistic effect of Carbon-ion radiation therapy (C-ion RT) combined with cisplatin for cervical cancer.

We compared the tumor reduction ratio of cervical tumor size between with and without cisplatin in two clinical trials of C-ion RT for cervical cancer. There were significant differences of the reduction ratio between C-ion RT with cisplatin and C-ion RT alone. In vitro experiments, human uterine cervical cancer cells were irradiated with C-ion RT of varied linear energy transfer (LET) with or without exposure of cisplatin. There were significant differences of survival rate comparison with no irradiated cells between with and without exposure of cisplatin in lower LET of C-ion RT. However, there were no significant differences of those in higher LET of C-ion RT. In conclusion, these result suggested that there were synergistic effects in the lower LET of C-ion RT with cisplatin, but no synergistic effects in higher LET of C-ion RT with cisplatin.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：炭素イオン線治療 重粒子線治療 化学放射線治療 増感効果

### 1. 研究開始当初の背景

近年、放射線治療の領域では多くの種類の悪性腫瘍に対して、さまざまな化学療法併用放射線治療が行われており、放射線治療単独と比較して、良好な治療成績が報告されており、多くの疾患で標準治療となっている。

一方で、炭素イオン線治療の分野では、腭癌・子宮頸癌・食道癌などで化学療法同時併用の炭素イオン線治療の臨床試験が開始しているが、炭素イオン線照射と化学療法の同時併用に関する基礎的研究に関する報告は、放射線医学総合研究所から Kitabayashi らの報告があるが、その数は少なくいまだ明らかでない点が多く存在する。

Kitabayashi らの研究ではシスプラチンの同時併用による炭素イオン線治療の増感効果はないと結論付けていたが、実臨床ではシスプラチンの同時併用重粒子線治療により、腫瘍の縮小率が大きくなる傾向が示されていた。

### 2. 研究の目的

(1) 実際の臨床試験で治療された子宮頸癌症例の臨床データを用いて、子宮頸癌に対する重粒子線治療における化学療法併用の有無による効果を解析する。

(2) 子宮頸癌細胞株を用いて、腫瘍細胞に対する高 LET と低 LET 炭素イオン線照射時のシスプラチン併用の有無による生存率の差を解析し、高 LET、低 LET 炭素イオン線照射と化学療法の同時併用時の腫瘍細胞における増感効果の有無を明らかにすることが目的である。

### 3. 研究の方法

(1) 放射線医学総合研究所で行われている『局所進行子宮頸部腺癌に対する炭素イオン線治療と化学療法の同時併用療法』の臨床試験(1001)および局所進行子宮頸部腺癌に対する炭素イオン線治療』の臨床試験(9704)の臨床データを用いて、治療開始前、治療中、治療終了時、治療終了後の MRI 画像を使用する。重粒子線治療に化学療法(シスプラチン)併用することにより、腫瘍の縮小速度、縮小割合がどのように変化するかを解析する。

(2) 子宮頸癌腫瘍細胞株 (HeLa 細胞) に対して、炭素イオン線照射 (放射線医学総合研究所) を 15KeV/μm、30KeV/μm、70KeV/μm と異なる LET で照射を行う。照射 1 時間前にシスプラチンを投与した細胞と投与しなかった細胞に対して、各 LET の炭素イオン線照射を行い、colony assay 法を用いて、生存曲線を作成する。LET ごとに生存曲線は異なることが予測されるが、それぞれの LET におけるシスプラチンの併用の有無による生存曲線の差異を解析し、シスプラチン併用による各 LET 炭素イオン線に対する増感効果を解析する。

### 4. 研究成果

(1) 子宮頸部腺癌に対するシスプラチン併用炭素イオン線治療の臨床試験 (C-ion+CDDP) および炭素イオン線治療単独の臨床試験 (C-ion alone) の症例から、推奨線量と定められた 74.4 Gy(RBE) の線量が投与された症例 (C-ion+CDDP: 25 例、C-ion alone: 15 例) の 2 年局所制御率を比較すると C-ion+CDDP: 81%、C-ion alone: 39%であった。(図 1)

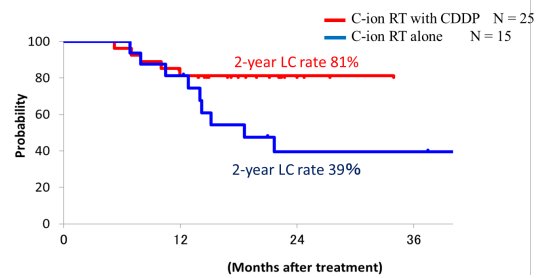


図 1 局所制御率 (C-ion+CDDP vs C-ion alone)

### (2)

腫瘍の縮小率を、それぞれの症例で治療開始前、治療中、治療終了時、治療後 3 か月で撮影した MRI 画像から、最大径の変化で計測した。C-ion+CDDP および C-ion Alone 症例における腫瘍の平均縮小率は治療開始後 10 日でそれぞれ 23%(0-100%):11%(0-45%)(p=0.05)、治療終了時で 54%(16-100%):29%(5-100%)(p=0.01)、治療後 3 か月で 83%(51-100%):58%(14-100%)(p=0.01)であった。(図 2)

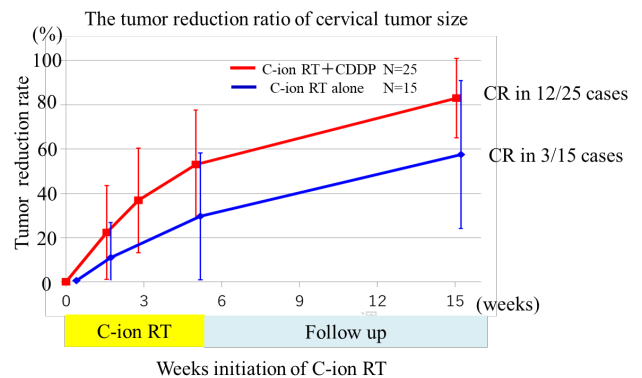


図 2 腫瘍縮小率

### (3)

先行研究である Kitabayashi らの研究ではシスプラチンの同時併用による炭素イオン線治療の増感効果はないと結論付けていたが、これらの臨床試験の結果を解析すると先行研究とは矛盾する結果が得られた。Kitabayashi らの研究では LET を 70 KeV/μm に固定し、化学療法薬剤と同時併用することにより、炭素イオン線の増感効果を調べていたが、実際の臨床で用いられている炭素イオン線治療では SOBP (拡大ブラッグピーク) を

用いるため LET に幅があり、低 LET の成分も含まれるようになる。(図3)

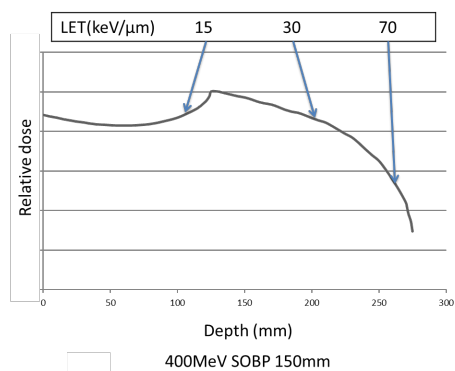
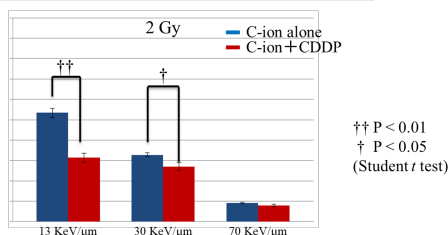


図3 SOBP (拡大ブラッグピーク)

2Gy の炭素イオン線を照射した細胞で、15KeV/μm ではシスプラチン併用群の生存率が 31%、炭素イオン線単独の生存率が 53%、30KeV/μm ではシスプラチン併用群の生存率が 27%、炭素イオン線単独の生存率が 33%、70KeV/μm ではシスプラチン併用群の生存率が 8%、炭素イオン線単独の生存率が 9%となった。15 KeV/μm と 30 KeV/μm ではシスプラチン併用群の生存率と炭素イオン線単独の生存率に有意差を認めた (p<0.01、p<0.05)が、70 KeV/μm ではシスプラチン併用群と炭素イオン線単独群で生存率に有意差は認められなかった(図4)。

	C-ion irradiation alone	C-ion irradiation + CDDP	SER
13 KeV/μm	53%	31%	1.78 ± 0.34 ††
30 KeV/μm	33%	27%	1.24 ± 0.17 †
70 KeV/μm	9%	8%	1.19 ± 0.17



※Cell survival rates were compared to the number of survival colonies without irradiation (control).

#### <引用文献>

Kitabayashi H, Shimada H, Yamada S, Yasuda S, Kamata T, Ando K, Tsujii H, Ochiai T. Synergistic growth suppression induced in esophageal squamous cell carcinoma cells by combined treatment with docetaxel and heavy carbon-ion beam irradiation. *Oncol Rep.* 2006 Apr;15(4):913-8

#### 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 6 件)

Irie D, Okonogi N, Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, Karasawa K, Kiyohara H, Kobayashi D, Tsuji H, Nakano T, Kamada T, Shozu M; and The Working Group of the Gynecological Tumor. Carbon-ion radiotherapy for inoperable endometrial carcinoma. *J Radiat Res.* 2018 May 1;59(3):309-315. DOI: 10.1093/jrr/rry003.

Shiba S, Okonogi N, Kato S, Wakatsuki M, Kobayashi D, Kiyohara H, Ohno T, Karasawa K, Nakano T, Kamada T. Clinical Impact of Re-irradiation with Carbon-ion Radiotherapy for Lymph Node Recurrence of Gynecological Cancers. *Anticancer Res.* 2017 Oct;37(10):5577-5583. DOI: 10.21873/anticancer.11991

Shiba S, Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, Okonogi N, Karasawa K, Kiyohara H, Tsujii H, Nakano T, Kamada T, Shozu M; The Working Group of the Gynecological Tumor. Carbon-ion radiotherapy for locally advanced cervical cancer with bladder invasion. *J Radiat Res.* 2016 Nov;57(6):684-690. Epub 2016 Jul 15. DOI: 10.1093/jrr/rrw070

Wakatsuki M, Kato S, Kiyohara H, Ohno T, Karasawa K, Tamaki T, Ando K, Shiba S, Kamada T, Nakano T. The prognostic value of rectal invasion for stage IVA uterine cervical cancer treated with radiation therapy. *BMC Cancer.* 2016 Mar23;16:244. DOI:10.1186/s12885-016-2268-3.

Wakatsuki M, Kato S, Kiyohara H, Ohno T, Karasawa K, Tamaki T, Ando K, Tsujii H, Nakano T, Kamada T, Shozu M; Working Group of the Gynecological Tumor. Clinical trial of prophylactic extended-field carbon-ion radiotherapy for locally advanced uterine cervical cancer (protocol 0508). *PLoS One.* 2015 May 20;10(5):e0127587. DOI:10.1371/journal.pone.0127587.

Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, Kiyohara H, Karasawa K, Tamaki T, Ando K, Irie D, Shiba S, Tsujii H, Nakano T, Kamada T, Shozu M; Working Group of the Gynecological Tumor. Difference in distant failure site between locally

advanced squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix after C-ion RT. J Radiat Res. 2015 May;56(3):523-8. DOI: 10.1093/jrr/rru117

〔学会発表〕(計 8 件)

第 59 回日本婦人科腫瘍学会

第 11 回埼玉西部放射線医学セミナー

第 133 回熊本放射線治療研究会

第 14 回中部放射線治療研究会

第 58 回日本婦人科腫瘍学会

第 54 回日本癌治療学会学術集会

第 20 回日本高精度放射線外部照射部会学術大会

第 53 回群馬放射線腫瘍研究会

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

若月 優 (WAKATSUKI Masaru)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：40399449

### (4) 研究協力者

柴 慎太郎 (SHIBA Shintaro)

入江 大介 (IRIE Daisuke)